Eric Topol : « Il est temps d'en finir avec la mammographie de routine »

*Retour sur un sujet polémique : le dépistage du cancer du sein. En mars dernier, le **Dr Manuel Rodrigues** (Institut Curie, Paris) soulignait dans le blog qu'il tient sur Medscape France que « le dépistage tel qu'organisé en France, basé sur une mammographie tous les deux ans entre 50 et 74 ans, permet de réduire la mortalité spécifiquement liée au cancer du sein de 15 à 30% selon les études, soit 150 à 300 décès évités pour 100 000 femmes réalisant le dépistage ». Le motif de cette intervention était la publication d'une médiocre étude dans le British Medical Journal, qui, à partir de données remontant aux années 80, concluait à l'absence de bénéfice de la mammographie par rapport à la simple palpation [1]. Face à quoi le Dr Rodrigues défendait le dépistage comme « une avancée majeure ». « Revenir en arrière serait un énorme échec ».*

Pr Eric Topol

*A quelques semaines d'intervalle, autre son de cloche dans Medscape International, où le rédacteur en chef, **Pr Eric Topol** (Scripps University, La Jolla Etats-Unis), personnalité médicale influente aux Etats-Unis, signe un éditorial très remonté contre la mammographie de routine. En fait, les deux discours ne sont pas si opposés qu'ils le paraissent. Ainsi, de part et d'autre on situe la tranche d'âge pertinente entre 50-74 ans, même si l'on n'apprécie clairement pas de la même manière la validation de la mammographie tous les deux ans. La différence principale tient toutefois à ce que le Dr Rodrigues défend la mammographie de routine contre la seule palpation, quand Eric Topol souhaite lui voir céder le pas à un dépistage plus ciblé, sur des critères génétiques. Il est intéressant d'apprécier les nuances.*

[L'opinion qui suit a été publiée le 6 mai 2015 par Medscape International et signée par Eric J. Topol, MD - Traduction : Vincent Bargoin]

La mammographie, recette perdante

« La communauté médicale s'enorgueillit de justifier ses décisions importantes par des preuves. Mais lorsque ces preuves sont contraires à une pratique ancrée, la situation se complique. Tel est le cas des recommandations sur la mammographie. Toutes les données disponibles aujourd'hui, convergent vers un risque des mammographies de routine, significativement supérieur à leur bénéfice. S'il s'agissait d'un médicament, en aucun cas la **FDA** ne l'approuverait. L'an dernier, le **Swiss Medical Board** [Association indépendante qui «analyse et évalue les processus diagnostiques et les interventions thérapeutiques du point de vue de la médecine, de l'économie, de l'éthique et du droit » - NDLR], après avoir examiné toutes les données, a recommandé d'abolir la mammographie [2].

De son côté, la **Preventive Services Task Force** américaine (USPSTF) a dernièrement actualisé ses recommandations sur la population cible du dépistage, et la fréquence de celui-ci. Aucun argument n'a été retenu en faveur d'un dépistage de routine chez les femmes de moins de 50 ans ou de plus de 74 ans. S'agissant des femmes de 50 à 74 ans, la recommandation est d'une mammographie tous les deux ans. Comme aucune grande étude n'a jamais été menée sur la mammographie tous les deux ans, on peut s'interroger sur cette périodicité. Ce qui est disponible, en revanche, ce sont les nombreuses données sur le dépistage annuel, et elles ne sont pas en faveur de cette pratique.

Merci de ne pas diffuser ce PDF. Reproduction réalisée avec l'autorisation du CFC.

Une évaluation systématique, basée sur tous les résultats obtenus entre 1960 et 2014, montre que pour 10 000 femmes d'une cinquantaine d'années, suivies durant une décennie, seulement cinq décès par cancer du sein seront évités par la mammographie de routine [3]. En revanche, un résultat faux-positif sera obtenu chez plus de 6100 femmes, conduisant à des examens supplémentaires en imagerie, et des biopsies inutiles. Ce taux dépassant 60% montre que le dépistage est remarquablement inefficace, sans même parler du « coût » émotionnel de ces faux positifs.

Qu'en est-il des biopsies ? Une étude récente met en avant une autre imprécision : l'interprétation des biopsies quand il n'y a d'agrément entre trois pathologistes sur la présence d'un cancer que dans 75% des cas [4]. Le sur-diagnostic, qui concerne 20 à 30% des femmes présentant un résultat anormal, s'ajoute au bilan négatif de la mammographie.

En outre, ces femmes sont fréquemment opérées, et reçoivent une chimio ou une radiothérapie (ou une combinaison de tous ces traitements), même lorsqu'il n'y a que peu d'impact sur le pronostic. Les gens s'imaginent souvent que le dépistage peut leur sauver la vie, mais les données d'études contredisent cette assertion. Une étude menée à Harvard, publiée dernièrement dans *Health Affairs* démontre que le coût de ces faux positifs et du sur-diagnostic est de l'ordre de 4 milliards de $ par an [5]. Ce coût s'ajoute à un celui de la mammographie annuelle qui approche les 10 milliards de $.

Il est temps de repenser le dépistage du cancer du sein. Le dépistage de masse, mis en œuvre jusqu'à présent sous- entend que nous sommes incapables d'apprécier le risque d'une personne donnée. Au lieu d'utiliser une approche fine, basée sur l'histoire familiale et la génétique, nous avons procédé a minima en traitant toutes les femmes de la même façon. Résultat, nous nous reposons sur un test qui manque notoirement de fiabilité, mais qui en une cinquantaine d'années, est devenu un incontournable des pratiques médicales américaines. Compte-tenu des dizaines de millions de femmes à bas risque qui subissent un dépistage inutile chaque année, un taux élevé de faux positifs est inévitable, quel que soit l'examen. Et ceci concerne aussi bien des images à haute résolution, comme l'IRM, que la mammographie digitalisée ou l'échographie. Nous avons les moyens de mieux faire.

L'apport de l'histoire familiale et de la génomique

Des preuves très fortes montrent que l'histoire familiale est un aspect critique de l'évaluation du risque. Et au-delà même de cette histoire familiale, nous avons la possibilité de séquencer des gènes connus pour pouvoir porter des mutations à haut risque. Le **Dr Mary-Claire King**, qui a découvert le gène *BRCA1* [la localisation de *BRCA1* sur le chromosome 17 a été proposée par Mary-Claire King au Breast Linkage Consortium en 1990, et validé par le **Pr Gilbert Lenoir** en 1991 – NDLR], a défendu l'idée d'un dépistage des mutations à haut risque de cancer du sein et de l'ovaire chez toutes les femmes âgées de 30 ans et plus [6]. Elle a raison. Et jusqu'à un certain point, pourquoi ne pas ajouter les hommes, qui peuvent sans le savoir transmettre des mutations importantes à leur fille ?

Nous n'avions pas les moyens de mettre en œuvre cette recommandations jusqu'à ces dernière semaines, et l'annonce d'une part, d'une collaboration, dite **BRCA Share** , entre les deux plus importants laboratoires d'analyse, **Laboratory Corporation of America** et **Quest Diagnostics** [cette collaboration est en fait franco-américaine, puisqu'elle vise notamment à mieux exploiter la banque de données génétiques de l'**Inserm** - NDLR] et d'autre part, de la création d'une start-up, **Color Genomics**. Pour 249 $, Color Genomics propose le séquençage, à partir d'un échantillon de salive, des gènes *BRCA* et de 17 autres gènes impliqués dans un haut risque de cancer familial. Pour le prix d'une année de mammographies aux Etats-Unis, nous pourrions tester génétiquement plus de 56 millions de femmes. La chute des coûts du séquençage, et une approche étendue au génome entier (au lieu d'une vingtaine de gènes) sont pour demain.

Lorsqu'elle a annoncé son choix d'une mastectomie bilatérale, en 2013, **Angelina Jolie** a écrit, dans une tribune publiée par le New York Time : « Mais aujourd'hui, il est possible de rechercher, à travers un test sanguin, une forte susceptibilité au cancer du sein et au cancer de l'ovaire, et de prendre des mesures en conséquence. La vie se présente avec ses épreuves. Celles qui ne devraient pas nous effrayer sont celles auxquelles on peut se préparer et que l'on peut contrôler ». Deux ans plus tard, l'effet Angelina Jolie sur la prise de conscience dans la population, et l'invalidation par la **Cour Suprême Américaine** [en 2013] du monopole de **Myriad Genetics** sur les tests de *BRCA*, ont ouvert la possibilité

Merci de ne pas diffuser ce PDF. Reproduction réalisée avec l'autorisation du CFC.

d'une nouvelle approche. Elle ne doit pas nous faire peur. Un prélèvement sanguin n'est même plus nécessaire. Nous devrions saisir l'opportunité, l'approfondir, et exploiter les progrès en génomique pour développer un dépistage intelligent, basé sur des preuves, et plus attractif sur le plan économique. »

Le brevetage de *BRCA* : privatisation du bien public, mode d'emploi

A la fin des années 1990, la société américaine **Myriad Genetics** dépose, aux Etats-Unis et en Europe, plusieurs demandes de brevets concernant les gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

On note que la première demande est déposée quelques jours avant la publication du Consortium international, dont faisait partie un chercheur de Myriad Genetics, et à l'insu des autres chercheurs, qui, pour leur part, ne songeaient pas à tirer profit de résultats obtenus sur fonds publics.

En 2001, l'**Office Européen des Brevets** (OEB)accorde pourtant un droit exclusif à Myriad. La société exige que tous les prélèvements réalisés dans le monde lui soient adressés pour analyse dans son usine à tests de Salt Lake City.

Moralement, le comportement de Myriad est indéfendable (aux Etats-Unis, ses liens avec la NIH feront pourtant passer la pilule). Par ailleurs, le fait qu'une entreprise d'obédience mormone mette la main sur des échantillons génétiques issus des quatre coins de la planète, interpelle peut-être certains esprits : la passion pour la généalogie est respectable, le fait qu'elle se prétende un droit de regard universel l'est moins. Enfin et surtout, le procédé de séquençage mis en œuvre est d'emblée obsolète, quoique lourdement facturé. Et cette déficience technique, combinée à des délais d'expédition des échantillons et de restitution des résultats particulièrement longs, pénalise finalement la prise en charge des patientes.

En Europe, où l'on est très conscient que savoir-faire et données de la recherche sont phagocytés par l'Utah, des protestations s'élèvent : on retiendra l'engagement du **Pr Dominique Stoppa-Lyonnet**, et de l'**Institut Curie**, de l'**Institut Gustave-Roussy**, du **Pr Jean-François Mattéi** et du **Dr Wolfgang Wodarg**, allemand, député européen.

En 2005, les fonctionnaires de l'OEB invalident le brevet de Myriad Genetics, mais le rétablissent en 2008, après que les revendications aient été revues à la baisse.

Après qu'un certain nombre d'associations de patients et de médecins américains se sont à leur tour saisi du problème, c'est finalement la **Cour suprême** américaine, qui, en juin 2013, privera Myriad de ses prétentions. VB

REFERENCES

1. Miller A, Wall C, Baines C et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial BMJ 2014;348:g366.
2. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss medical board. *N Engl J Med*. 2014; 370:1965-196. Abstract
3. Elmore JG, Kramer BS. Breast cancer screening toward informed decisions. *JAMA*. 2014;311:1298-1299. Abstract
4. Elmore JG, Longton GM, Carney PA, et al. Diagnostic concordance among pathologists interpreting breast biopsy specimens. *JAMA*. 2015;313:1122-1132. Abstract
5. Ong MS, Mandl KD. National expenditure for false-positive mammograms and breast cancer overdiagnoses estimated at $4 billion a year. Health Aff (Millwood). 2015:34;576-583. Abstract
6. King, MC, Levy-Lahad E, Lahad A. Population-based screening for BRCA1 and BRCA2. 2014 Lasker Award. *JAMA*. 2014;312:1091-1092. Abstract

Merci de ne pas diffuser ce PDF. Reproduction réalisée avec l'autorisation du CFC.